

Ampicillin bei forcierter Diurese

Norbert Schroth

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0057

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Ampicillin bei forcierter Diurese

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Schroth
aus
Holzkirchen

1980



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Weger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Forth
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	5.8.1980

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	<u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	1
1.	EINLEITUNG	1
2.	PROBLEMSTELLUNG	4
II.	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	5
1.	MATERIAL	5
1.1.	Probanden	5
1.2.	forcierte Diurese	9
1.2.1.	Prinzip	9
1.2.2.	Durchführung	10
1.2.2.1.	Zusammensetzung der Diurese- flüssigkeit	10
1.2.2.2.	Durchführung der Harnstoff- diurese	11
1.2.2.3.	Überwachung und Kontrollen der Therapie mit forcierter Diurese	11
1.3.	Ampicillin	13
1.3.1.	Strukturformel	13
1.3.2.	Pharmakokinetik	14
1.3.3.	antibakterielle Wirksam- keit	15
1.3.4.	Toxizität	15

	Seite
2. METHODEN	15
2.1. Spiegelbestimmungen in Serum und Urin	15
2.1.1. Ampicillin-Bestimmung im Agar-Diffusionstest	15
2.2. Analysis	19
 III. <u>VERSUCHSANORDNUNG</u>	 20
1. VORVERSUCH	20
2. HAUPTVERSUCH	20
2.1. Vorbereitung	20
2.2. Ampicillin Infusion	21
2.3. Technik der Blutgewinnung	21
2.4. Technik der Uringewinnung	21
2.5. Giftnachweis und Therapie- kontrolle	21
 IV. <u>ERGEBNISSE</u>	 24
1. Pharmakokinetisches Modell	24
2. Rechenvorgang	25
3. Serumkonzentration von Ampicillin	28

	Seite
4. Serumhalbwertszeit	31
5. maximale und minimale Serumkonzentration	34
5.1. maximale Serumkonzentration	34
5.2. minimale Serumkonzentration	35
6. totale Clearance, Eliminations- konstante und Flächenintegral	36
6.1. totale Clearance	36
6.2. Eliminationskonstante	36
6.3. Flächenintegral	36
7. Konzentration im Urin	38
8. Serumkonzentration und Empfindlichkeit verschie- dener Erreger	41
V. <u>DISKUSSION</u>	43
VI. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	47
VII. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	48
VIII. <u>TABELLEN / ABBILDUNGS- VERZEICHNIS</u>	52

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1. EINLEITUNG

Suicidale Intoxikationen nehmen einen hohen Prozentsatz innerhalb der Gesamtvergiftungszahl ein; und die Tendenz zeigt ein ständiges Ansteigen (3, CLARMANN v., 1977). Den Ursachen dieser Entwicklung nachzugehen, ist nicht Ziel dieser Arbeit; allerdings scheint hier der Hinweis notwendig, daß der freie Zugang zu hochwirksamen Arzneimitteln die Durchführung der suicidalen Absicht erleichtert. Seit jeher stehen dabei Schlaf- und Beruhigungsmittel im Vordergrund; vor allem Bromcarbamide, Benzodiazepinderivate und Barbiturate, sowie Methaqualon sind häufig benutzte Mittel zu Suicid.

Sehr häufig sind sogenannte Kombinationsvergiftungen, bei welchen vor allen oben angeführte Stoffe, sowie Alkohol gebraucht werden. Unter 900 unausgewählten Fällen der Indexline Toxikologie waren 466 oder 51,7 %, also mehr als die Hälfte aller beobachteten Vergiftungsfälle Kombinationsvergiftungen (3, CLARMANN v., 1977).

Im allgemeinen sind Arzneimittel, wie auch bei natürlichen Erkrankungen, immer nur Teil der therapeutischen Vorgehen bei akuten Vergiftungen. Dies gilt besonders für den Einsatz einer antibiotischen Therapie. Die Durchführung einer Antibiotikaphylaxe wird im allgemeinen abgelehnt (2, BUSCHMANN, 1971). Denn neben den toxisch-allergischen Eigenschaften der Antibiotika sind auch die chemotherapiebedingten Veränderungen der natürlichen Körperflora, der Respirations-, Gastrointestinal- und Genitaltrakts zu berücksichtigen. Ferner kann es zu einer Selektion resistenter Keime kommen.

Andrerseits ist die Komplikationsrate bei Sedativa-Intoxikation, insbesondere von Seiten der respiratorischen Funktion erheblich.

Summa fand in fast 50 % der Fälle von Sedativa-Intoxikationen Störungen der Atemfunktion; Ursache dieser Funktionsstörungen waren zumeist bronchopulmonale Infekte; so konnten in 40 % der Fälle bei älteren Patienten mit schweren Sedativavergiftungen schon bei Aufnahme bronchopulmonale Veränderungen festgestellt werden (2c, SUMMA, 1977). Gründe dafür dürfte die durch zahlreiche Sedativa hervorgerufen Atemdepression, gestörtes Reflexverhalten (Unterdrückung des Hustenreflexes) und verstärkter Sekretfluß sein, evtl. in Verbindung mit einem durch die Infusionstherapie gesteigerten Flüssigkeitsvolumens und schließlich die iatrogenen Maßnahmen im Rahmen der Intensivpflege, wie Freihaltung der Atemwege und Katheterisierung der Harnblase (14, MENZ, 1973; 2, BUSCHMANN, 1971).

Wird im Verlauf einer Intensivtherapie einer Intoxikation der Einsatz von Antibiotika notwendig, so ist es sicher gerechtfertigt, mit einem Breitspektrumantibiotikum die Therapie einzuleiten und das Ergebnis mikrobiologischer Untersuchungen (Erreger, Resistenz) abzuwarten. Gegebenenfalls muß das therapeutische Vorgehen danach geändert werden (8, GOFFERJE, 1977).

Treten bei akuten Vergiftungen lebensbedrohliche Einschränkungen vitaler Funktionen auf, haben allgemeine Soforthilfemaßnahmen den Vorrang: Herstellung einer ausreichenden Atmung- und Kreislaufsituation (künstliche Beatmung und Schockbekämpfung); (5, DAUNDERER, 1974). Da ihr erforderlicher Umfang und ihre Erfolgschancen von der Art und Menge des aufgenommenen Gifts wesentlich mitbestimmt werden, sollen sie mit Maßnahmen zur Verminderung der Giftaufnahme (Verdünnung, Resorptionshemmung, Magen- und Darmentleerung), Beschleunigung der Giftelimination sowie Hemmung der Giftwirkung (Antidote) kombiniert werden.

2. PROBLEMSTELLUNG

In der Klinik machten wir die Erfahrung, daß die bei üblichen Bedingungen wirksamen Dosierungen der Breit-spektrumantibiotika, auch unter den Bedingungen einer forcierten Diurese meist ausreichten, eine eingetretene Infektion zu beseitigen.

Der zahlenmäßige Beleg fehlte bisher weitgehend und Vorschriften für die Antibiotikadosierung bei exzessiv gesteigerten Harnvolumina wurden nicht gegeben.

Im Grund mußte der behandelnde Arzt davon ausgehen, daß z. B. Ampicillin als nierengängige Substanz bei hohen Urinvolumen rascher aus dem Serum eliminiert werden und deshalb eine Steigerung der Dosis notwendig sein würde (entsprechender Dosisverminderung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Interessant sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen von Ampicillin-Serumspiegel bei Furosemid-induzierter Diurese, wobei deutlich wurde, daß unter Furosemid die Ampicillin-Spiegel im Serum trotz gesteigerter Ausscheidung deutlich höher liegen, als bei Ampicillin Verabreichung ohne Furosemid (1, BRASS, 1974).

LEVISON und KAYE stellten eine stärkere Keimverminderung bei Kombination von Ampicillin mit Furosemid fest, als es unter Ampicillin oder Diurese allein der Fall war (12, LEVISON, 1973).

Neben der zahlenmäßigen Belegung unserer klinisch gemachten Feststellung, sollte die Arbeit genauere Hinweise für eine in Höhe und Zeitabständen adäquaten Dosierung unter den Bedingungen der forcierten Harnstoffdiurese erbringen. Ein letztes Ziel dieser Arbeit war es, evtl. Hinweise für die Kinetik und Dynamik von Ampicillin bei der Harnstoffdiurese zu erreichen, um evtl. Vergleiche mit den oben genannten Untersuchungen anstellen zu können.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. MATERIAL

1.1. Probanden

In allen 14 untersuchten Fällen (9 weibl., 5 männl.) handelte es sich um akut Intoxizierte, die als Notfallpatienten auf die Intensivstation der toxikologischen Abteilung aufgenommen wurden.

Der Schweregrad der Vergiftung entsprach wenigstens Grad III der Read'schen Skala; Grad III ist definiert durch fehlende Ansprechbarkeit des Patienten, fehlende Reflexe bei noch erhaltenem Cornealreflex. Eine Unterstützung der Atemtätigkeit (kontrolliert bzw. assistiert) und der Kreislauffunktion war in allen Fällen, wenigstens in den ersten Stunden nach Aufnahme und Therapiebeginn, notwendig.

Während der Dauer der forcierten Diurese unterlagen die Patienten den auf der Abteilung üblichen Überwachungspraktiken der Intensivmedizin. Dazu gehören ständige Kontrolle der Herz-, Kreislauf- und Atemtätigkeit, die Bilanzierung von Einfuhr und Ausfuhr nach Maßgabe des ZVD, sowie die Bestimmung der wichtigsten Laborparameter im Blut und im Urin.

Pat. (Renner-Nr.)	Kö.gew. (kg)	Kö.gr. (cm)	Alter (a)	Geschlecht
2106/77	62	167	26	m
1111/77	64	178	39	m
1176/77	75	174	20	m
2202/77	52	153	20	w
1122/77	60	175	46	m
2020/77	65	180	18	w
1067/77	62	171	46	w
2030/77	65	165	64	w
2019/77	85	182	30	m
1136/77	50	172	22	w
1075/77	39	178	38	w
1112/77	72	176	25	w
2047/77	72	172	68	w
2059/77	71	165	81	w

Tabelle 2 : Probandengut

Pat. Renner-Nr.	Gift	Gift- nachweis	Intox.grad (Reed)
2106/77	Bromid	quant.	IV
1111/77	Bromcarbamid Aethanol	quant.	IV
1176/77	Bromcarbamid	quant.	IV
2202/77	Bromcarbamid	quant	III
1122/77	Bromcarbamid	quant.	III
2020/77	Bromcarbamid	quant.	IV
1067/77	Barbiturat	quant.	IV
2030/77	Chlorazepat Prothipendyl	quant.	III
2019/77	Barbiturat Oxazepam Methaqualon Diphenhydramin	Stas- Otto quant.	IV
1136/77	Bromcarbamid	quant.	III
1075/77	Promazin Methaqualon Aethanol	Stas- Otto quant.	IV
1112/77	Bromcarbamid	quant.	III
2047/77	Barbiturat	quant.	IV
2059/77	Bromcarbamid Diphenhydramin	quant.	IV

Tabelle 3 : verwendete Giftstoffe, Intoxikationsgrad,

Renner-Nr.	Serum				Urin ph
	Hb g/100ml	Krea	Na ⁺ mval/l	Ges. Protein g/100ml	
2106/77	15,3	1,2	143	7,2	7,5
1111/77	11,3	0,7	146	6,4	7,5
1176/77	14,2	1,1	141	8,2	8,0
2202/77	13,4	1,0	138	7,2	7,5
1122/77	12,9	0,7	143	6,9	7,6
2020/77	13,8	1,1	152	5,1	8,0
1067/77	13,6	0,7	153	6,8	7,0
2030/77	12,2	0,8	140	5,7	7,0
2019/77	13,7	1,3	153	6,3	7,4
1136/77	14,1	1,0	141	6,6	8,0
1075/77	10,3	0,8	126	5,2	8,0
1112/77	14,5	1,0	151	5,5	7,5
2047/77	15,9	1,2	139	6,6	8,5
2059/77	14,3	2,0	143	6,8	6,0

Tabelle 4 : Serum- und Urinparameter der untersuchten Patienten zu Beginn der Therapie

1.2. forcierte Diurese

1.2.1. Prinzip

Das Prinzip einer forcierten Diurese bei akuten exogenen Vergiftungen beruht auf der Überlegung, durch gesteigerte Urinausscheidung eine beschleunigte Elimination nierengängiger Gifte zu erreichen. Hierdurch wird die Dauer der klin. Vergiftungssymptomatik verkürzt und die Gefährdung durch Komplikationen vermindert.

Die Wirkung der forcierten Diurese beruht auf einer verminderten Rückdiffusion von Giften im Tubulussystem der Nieren.

Durch die Zunahme des Harnflusses wird die Kontaktzeit der giftigen Substanz mit der Tubuluswand verkürzt und damit die Rückdiffusion vermindert (8, GOFFERJE, 1977). Die Harnstoffdiurese beruht auf der osmotischen Kraft des Harnstoffmoleküls; ein erhöhtes Volumen einer isotonen Flüssigkeit erreicht die Henle'sche Schleife; die natriumtransportierende Kapazität der aufsteigenden Schleife wird überschritten, die Hyperosmolarität des medullären Interstitiums kann nicht erhalten werden; dadurch wird der Gegenstrommechanismus beeinträchtigt, der osmotische Gradient wird vermindert, das Harnvolumen steigt an (15, MEYERS, 1972).

Die Harnstoffdiurese ist somit eine Wasserdurese und beeinträchtigt den Elektrolythaushalt nur unwesentlich, im Gegensatz zur Furosemiddiurese, die auf einer verminderten Rückresorption von Na-Ionen im Tubulussystem der Niere beruht.

Harnstoff hat gegenüber Mannit den Vorteil, daß man größere Urinmengen erreichen kann. Schädigung der Niere (Mannitrephrose) sind bei Harnstoff nicht bekannt.

Unmittelbare Einwirkungen auf den Säure-Basenhaushalt fehlen.

1.2.2. Durchführung der forcierten Diurese

1.2.2.1. Zusammensetzung der Diureseflüssigkeit

Die Diureseflüssigkeit ist eine hypotone Lösung; die Menge ist 950 ml; durch Zusatz von 50 %-iger Harnstofflösung werden ca. 1000 ml erreicht (die Menge der Harnstoffgabe ist vom Gewicht des Patienten abhängig); die Lösung wird dadurch hyperten.

Na	52 mval
K	12 mval
H	1 mval
Cl	25 mval
Lactat	40 mval
Glucose	18 g

Tabelle 5 : Elektrolytzusammensetzung der Diureseflüssigkeit (4, CLARMANN v., 1977)

1.2.2.2. Durchführung der Harnstoffdiurese

Vor Beginn der forcierten Diurese wird die Nierenfunktion geprüft; dazu dienen Laborwerte (Serumkreatinin) und Mannitolisation, die beweist, ob die Glomerulafunktion ausreichend ist.

Die zugeführte Harnstoffmenge richtet sich nach dem Gewicht des Patienten. Der Harnstoff-N-Wert im Serum wird immer auf 100 - 200 mg/100 ml gehalten.

Es wird immer die Menge Harnstoff substituiert, die der Patient ausscheidet, wobei das Ergebnis abgerundet wird, denn zur zugeführten Harnstoffmenge kommt noch die Menge, die der Körper selber bildet.

Die Diuresegeschwindigkeit beträgt 800 ml/h (Infusionsgerät). Die Zufuhr der Diureselösung erfolgt über einen zentralen Venenkatheter. Zur Kontrolle der Urinausscheidung wird ein Dauerkatheter in die Blase eingelegt (4, CLARMANN v., 1977).

1.2.2.3. Überwachung und Kontrollen der Therapie mit forciertem Diurese

EKG und Atmung fortlaufend; im Abstand von 8 Std., Harnstoff-N im Urin, ZVD, Urin und Blut-ph, Ein- und Ausfuhr-Bilanz, Elektrolyte im Serum und Urin.

Tägliche Kontrolle von Hb, Hk und Gesamteiweiß.

Bei Verdacht auf Ateminsuffizienz arterielle Blutanalyse.

Eine Modifizierung dieses Programms ist vom klinischen Bild des Patienten und von den Ergebnissen der Kontrollen abhängig (4, CLARMANN v., 1977).

Die Diuresedauer betrug 24 Std. bis 56 Std; das Ausmaß der Diurese zeigt Tabelle 7.

Wichtig ist der Hinweis, daß für die Diurese ausschließlich Harnstoff verwendet wurde; ein zweites, anders wirkendes Diureticum kam nicht zum Einsatz. Neben der Medikation mit Ampicillin wurden in einigen Fällen Bisolvon und Euphyllin zur Verbesserung der Atemfunktion verabreicht; Pharmaka, die die Nierenfunktion beeinflussen wurden nicht eingesetzt.

Keiner der Patienten war antibiotisch vorbehandelt. Die Ampicillingabe wurde von allen Patienten ohne Schaden (v. a. allergische Erscheinungen) vertragen. In allen Fällen konnten die Intoxizierten gerettet werden.

1.3. Ampicillin

1.3.1. Strukturformel

Ampicillin ist ein x-amino-benzyl-Penicillin über das erstmals Rollinson et al 1961 berichteten (18, ROLLINSON, STEVENS, 1961); es hat folgende chemische Struktur:

Das Antibiotikum ist weitgehend säurestabil und löst sich bei Raumtemperatur und pH 7 mit 100 mg/ml in Wasser.

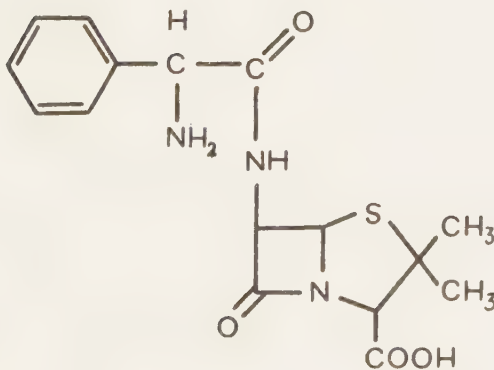


Abb. 1 Strukturformel von Ampicillin

1.3.2. Pharmakokinetik

Kurzinfusion von 5 g Ampicillin in 50 ml aqua pro
Injektion ergaben folgende Serumspiegel

10	Min.	post	i.	450	mcg/ml
20	Min.	post	i.	250	mcg/ml
30	Min.	post	i.	240	mcg/ml
1	Std.	post	i.	150	mcg/ml
2	Std.	post	i.	80	mcg/ml
4	Std.	post	i.	20	mcg/ml

Die Angaben über die Proteinbindung von Ampicillin schwanken, je nach Bestimmungsmethode, zwischen 10 % und 30 %; die Proteinbindung ist die geringste unter den Penicillinabkömmlingen (16, QUINN, 1964).

Nach i. v. Applikation hoher Dosen von Ampicillin kommt es durch die rasche Abflutung in Gewebe zu einem raschen Konzentrationsabfall im Serum bis sich ein Kern gleichermaßen eingestellt hat.

Der initiale Konzentrationsabfall wird nur sekundär durch die Nierenfunktion beeinflusst; Reubi legt für diese erste Phase bis zu 30 Min. zugrunde (17, REUBI, 1969).

Daß Ampicillin nicht nur durch die Niere ausgeschieden wird, zeigen Untersuchungen beim Anuriker (17, REUBI, 1969); der extrarenale Anteil der Ausscheidung bzw. Inaktivierung (Leber bzw. Galle, Faeces) ist von der Nierenfunktion unabhängig und darf in dieser Studie als nahezu onstant betrachtet werden, da keiner unserer Patienten eine Leberinsuffizienz aufwies.

Für die renale Elimination sind glomerolere Filtration und tubuläre Sekretion gleichermaßen beteiligt. Reubi et al fanden eine Ampicillin Clearance von 240 ml/min.

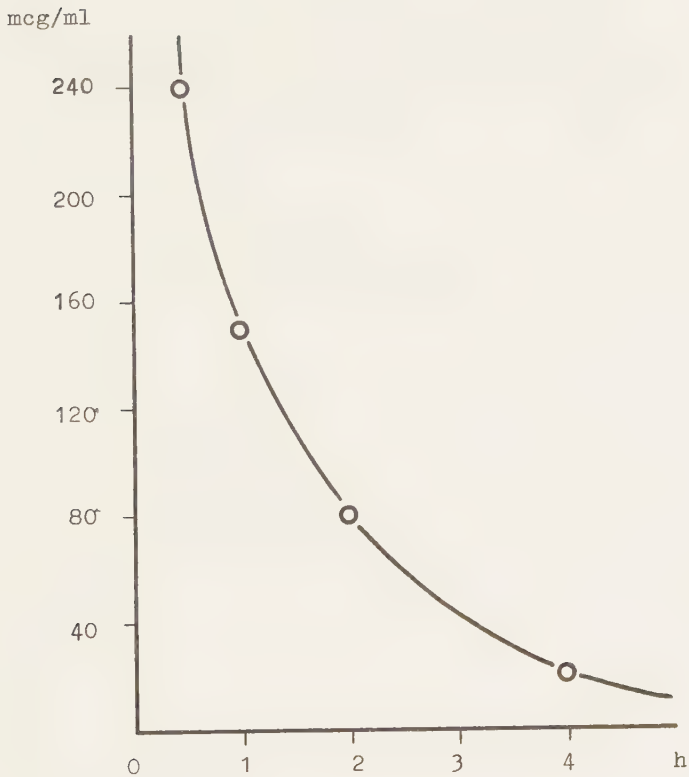


Abb. 2 Ampicillinserumspiegel nach Gabe von
5 g Ampicillin
(nach Angaben aus 23, WALTHER u. HEILMEYER,
1975)

1.3.3. antibakterielle Wirksamkeit

Ampicillin wirkt einerseits auf die Krankheitserreger die gegen Benzyl-Penicillin empfindlich sind, andererseits auf eine Reihe von gram-negativen Krankheitserregern wie E. Coli, Salmonellen und Shigellen sowie Proteus mirabilis;

Andere Proteusstämmen, sowie Pseudomonas, Aerobacter, Klebsiella und Penicillinase - bildende Staphylokokken fallen nicht in das therapeutische Wirkungsspektrum von Ampicillin (23, WALTER, 1975).

1.3.4. Toxizität

Die Verträglichkeit nach oraler und parenteraler Gabe ist gut, Hautreaktionen i. S. e. typischen Penicillinallergie und einer spezifischen Seitenkettenallergie für Ampicillin kommen in bis zu 12 % der Fälle vor (23, WALTER, 1975).

2. METHODEN

2.1. Spiegelbestimmungen in Serum und Urin

2.1.1. Ampicillin - Bestimmung im Agar-Diffusionstest

Gerät: die quantitative Ampicillin-Bestimmung erfolgt im Zylinderplattentest (Agardiffusionstest) unter Verwendung von 10 mm hohen VA-Stahlzylindern mit einem Außendurchmesser von 8 mm und einer lichten Weite von 6 mm. Diese 1,85 g wiegenden Zylinder werden mit einem Cupsetter auf die fertige Testplatte aufgesetzt.

Nährboden:

für die Basalschicht: 14 ml Bacto Streptomycin-Assay
Agar Antibiotic Medium 5 (Difko)

für die Keimschicht: 4 ml Bacto Streptomycin-Assay
Agar

Teststamm:

Bact. subtilis ATCE 6633 auf 10 % Lichtdurchlässigkeit
eingestellt (Eppendorf, Filter Hg 546);

Herstellung der Testplatten

Plane Petrischalen mit einem Durchmesser von 90 - 100 mm und 17 mm Höhe werden zunächst mit 14 ml Basalagar beschickt. Der Keimschichtagar wird nach dem Verflüssigen im Wasserbad bei 45 °C gehalten und dann pro Röhrchen 0,3 - 1,0 ml der Keimsuspension zugesetzt und gut durchmischt. Hiervon werden 4 ml in jede Petrischale mit Basalschicht einpipettiert und schnell und gleichmäßig über die ganze Platte verteilt.

Die Einsaatmenge (0,3 - 1,0 ml der Keimsuspension) wird täglich korrigiert und so eingestellt, daß man mit 5 γ Ampicillin einen Hemmzonendurchmesser von 20 mm erreicht. Etwa 20 - 30 min. nach dem Auftreten der Keimschicht setzt man die Testzylinder auf und bewahrt die Platten dann bis zum Einträufeln der Testlösung im Kühlschrank bei + 4 °C ca. 3 Std. auf.

Die Testzylinder werden später mit Tropfpipetten bis zum Rande gefüllt und zwar alternierend, je 3 Zylinder mit der Lösung des "Arbeitsstandards" und 3 Zylinder mit der Lösung des Prüfpräperates.

Arbeitsstandard

USP Ampicillin Reference Standard enthält 867 μ /mg;
aus einer Stammlösung, die 1000 μ Amp./ml enthält, werden für die Aufstellung einer Standardkurve folgende Konzentrationen bereitet:

2,5 μ /ml, 3,75 μ /ml, 5 μ /ml, 7,5 μ /ml, 10 μ /ml,

Die Stammlösung, sowie die Verdünnungen für die Stammkurve werden täglich neu hergestellt, unter Verwendung von Phosphatpuffer pH 8.

Bedarf an Testplatten

Für den täglichen Standard - 12 Platten

3 x 5,0 μ und 10 μ

3 x 5,0 μ und 7,5 μ

3 x 5,0 μ und 3,75 μ

3 x 5,0 μ und 2,5 μ

Für jedes Prüfungspräparat: 9 Platten (3 Einwagen, pro Einwage 3 Platten)

Herstellung der Testlösungen

Von jedem zu prüfenden Präparat werden 3 Proben mit Phosphatpuffer pH 8 soweit verdünnt, daß die Endlösung 5 μ /ml enthält.

Auswertung

Nach 16-stündiger Bebrütung der Platten bei 37 °C wird - nach Abwerfen der Zylinder - mit Hilfe eines Zonenablesegerätes der Durchmesser der Hemmhöfe auf 0,5 mm genau ermittelt, der Mittelwert errechnet und an der Standardkurve die dazugehörige Aktivität in μ /ml abgelesen.

Multipliziert man den gefundenen Wert mit dem Verdünnungsfaktor, so erhält man die Aktivität des Ausgangsmaterials (Prüfungspräparat).

2.2. Analysis

Zur Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter wurde ein offenes Zweikompartiment-Modell zugrundegelegt; dieses eignet sich zur Beschreibung von Vorgängen nach Schnellinfusion in das Gefäßkompartiment.

Folgende Parameter konnten bestimmt werden:

Eliminationsgeschwindigkeit bzw. Halbwertszeit;

Volumen des zentralen sowie des peripheren Kompartiments;

die Geschwindigkeitskonstanten der Verteilung des Ampicillins zwischen diesen beiden Räumen, bzw. des Rückflusses, bedingt durch die Ausscheidung aus dem zentralen Kompartiment über die Nieren und durch Metabolisierung.

Rechnerisch bestimmt wurden außerdem der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration und die totale Clearance, d. h. die Elimination des Ampicillin aus dem Serum über die Niere, sonstige Ausscheidungswege und Metabolisierung.

III. VERSUCHSANORDNUNG

1. VORVERSUCH

Ziele des Vorversuchs waren die Erprobung der praktischen Durchführbarkeit des erstellten Versuchsprogramms, und die Beseitigung von technischen Problemen die bei der Arbeit am Krankenbett - innerhalb einer Intensivstation - auftreten (z. B. Einhaltung eines Zeitplans).

Dazu wurde an zwei Probanden der Ablauf der notwendigen Untersuchungen genauso gehandhabt wie später im Hauptversuch, wo dieser Ablauf dann beschrieben wird.

Ergebnisse des Vorversuchs waren die zusätzliche Bestimmung von Serum und Urinspiegeln nach Ablauf von 6 Stunden post. Inf., um den Konzentrationsverlauf noch näher charakterisieren zu können und, was sich im Verlauf als nützlich erwies, die Kenntnismahme der Untersuchungen durch das Stationspersonal.

2. HAUPTVERSUCH

2.1. Vorbereitung

Wie in II. 1. dargestellt, kamen die Patienten nach Suicidversuchen mit verschiedenen Pharmaka im Stadium des Bewußtseinsverlusts und teilweise Areflexie zur Aufnahme. Nach Sicherung der Atmungs- und Kreislauf-funktion erlaubt das Einbringen eines Zentralvenen-katheters und Elaskatheters die Beurteilung des Flüssigkeitshaushalts des Patienten.

Serum und Urin wurden zur Labor- und Giftdiagnostik genommen.

Wichtig sind Aufschlüsse über die Nierenfunktion und den Elektrolythaushalt. Die Voraussetzungen und die Durchführung der Harnstoffdiurese wurde bereits beschrieben.

Vor Beginn der Ampicillin Infusion wurde anhand eines Serum- und Urin-Prüfwertes Antibiotikavorbehandlung außerhalb unseres Hauses ausgeschlossen.

2.2. Ampicillin Infusion

Zur Infusion verwendet wurde Ampicillin-Trockensubstanz, die unmittelbar vor Infusionsbeginn in 50 ml Aqua p. i. gelöst wurde.

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 800 ml/Std. d. h. für 50 ml/4 min.

Der Zugang zum Patienten erfolgte in allen Fällen über einen zentralen Venenkatheter (Röntgenkontrolle).

Der Zeitpunkt der Infusion wurde so gewählt, daß Zufuhr an Diureselösung und renale Ausscheidung sich weitgehend entsprachen, d. h. 800 ml/Std.; damit wollten wir einem evtl. unter forcierter Diurese auftretendem Verdünnungseffekt mit vermindertem Körpervolumen begegnen; dieses Gleichgewicht wurde ca. 1 bis 2 Std. nach Beginn der Infusionstherapie erreicht; die 2-te und 3-te Infusion von 5 g Ampicillin erfolgte in Abständen von 8 Std.

2.3. Technik der Blutgewinnung

Die Blutprobe wurde dem zentralen Venenkatheter entnommen; um evtl. Verdünnungseffekte durch die Diureselösung auszuschalten wurde die Diurese vor der Entnahme für 60 sec. gestoppt; außerdem wurden 10 ml Blut verworfen, bzw. für andere Untersuchungen verwendet.

10 ml wurden für die Spiegelbestimmung entnommen, und zwar zu folgenden Zeitpunkten:

- nach der ersten Gabe von 5 g Ampicillin:
Entnahme nach 30 min, 1, 2, 4, 6 und 8 Std.
- nach der zweiten und dritten Gabe:
Entnahme nach 1, 4 und 8 Std.

Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme bei -20°C aufbewahrt; nach 6 - 8 Std. wurden die Proben zentrifugiert; die Seren wurden nach entsprechender Beschriftung bei -20°C für die Auswertung aufbewahrt.

2.4. Technik der Uringewinnung

Die Urinproben wurden direkt dem Blasenkatheter entnommen; die Urinmenge in Zeiträumen von 8 Std. gemessen. Zeitpunkt der Urinabnahme:

- nach der ersten Gabe von 5 g Ampicillin:
Entnahme nach 1, 2, 4, 6, 8 Std.
- nach der zweiten und dritten Gabe:
Entnahme 2-stündig

Die Urinproben wurden bis zur Spiegelbestimmung, nach entsprechender Beschriftung, bei -20°C aufbewahrt.

2.5. Giftnachweis und Therapiekontrolle

In allen Fällen wurde ein Giftnachweis qualitativ und quantitativ angestrebt (Tab.: 3).

Im Zuge der Überwachung des Patienten wurde außerdem entnommen:

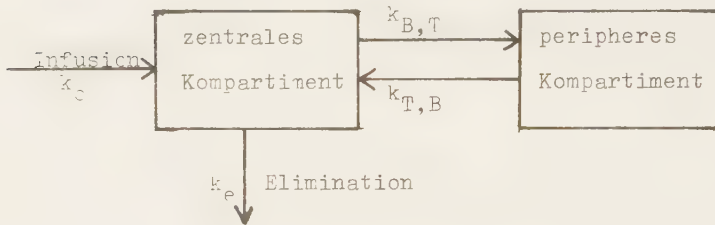
- 8-stündig Serum für folgende Laborparameter:
Hb, Erythrocytenzahl, Harnstoff-N, Kreatinin,
Base-Excess, Elektrolyte (Na^+ , Cl^- , K^+) Ges.-Protein;
- 8-stündig im Urin zur Bestimmung von:
pH, spezifisches Gewicht, Zucker, Eiweiß, Harnstoff-N, K^+ , Na^+ , Cl^- , Aceton;

Außerdem lagen Flüssigkeitszufuhr und -abfuhr des Patienten unter ständiger Kontrolle.

IV. ERGEBNISSE

1. PHARMAKOKINETISCHES MODELL

Aufgrund des Blutspiegelverlaufs wurde ein offenes Zweikompartiment-Modell zugrundegelegt:



Der Serumkonzentrationsverlauf bis zum Erreichen des Maximums am Ende der Infusionszeit (4 min) wurde nicht bestimmt. Dem Serumkonzentrationsverlauf ab Maximum wurde folgende Beziehung zugrunde gelegt:

$$C_t = \frac{k_0}{k_e \cdot AVC} \left[\frac{k_e - \beta}{\alpha - \beta} (e^{\alpha t_{max}} - 1) e^{-\alpha t} + \frac{k_e - \beta}{\alpha - \beta} (e^{\beta t_{max}} - 1) e^{-\beta t} \right]$$

c_t = Serumkonzentration t Stunden nach Infusionsbeginn

k_0 = Dosisstrom, hier 5.000 mg pro $\frac{4}{60}$ Stunde

$t_{\max}$ = Zeitpunkt des Konzentrationsmaximums bzw. des Infusionsendes, hier $\frac{4}{60}$ Stunde

k_e = Eliminationskonstante

α = Anstieg der Kurve im Zeitabschnitt überwiegender Verteilung des Antibiotikum,

β = Anstieg der Kurve im Zeitabschnitt überwiegender Ausscheidung

bei logarithmischer Darstellung der Serumkonzentration.

AVC = apparentes zentrales Verteilungsvolumen

2. RECHENVORGANG

Für die invarianten Ausdrücke obenstehender Gleichung wurden Hilfsgrößen eingeführt:

$$c_t = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

Die graphische Darstellung der einzelnen Serumspiegelverläufe zeigte auf, daß der Term $A \cdot e^{-\alpha t}$ mit

hinreichender Genauigkeit von $t = 0$ bis $t = 2^h$ vom Term $B \cdot e^{-\beta t}$ "abgeschält" werden konnte (feathering). Die Größe β und B wurde aus den logarithmierten Werten der 4., 6. und 8. Stunde nach der Methode des kleinsten Fehlerquadrats bestimmt.

Analog hierzu die Größen α und A aus den logarithmierten Differenzen zwischen den Meßwerten und den nach $B \cdot e^{-\beta t}$ errechneten, für 1/2, 1 und 2 Stunden.

Ausgenommen wurde hiervon eine Patientin, bei der zwischen der Gesamtkonzentration nach 1 und 2 Stunden und den nach $B \cdot e^{-\beta t}$ errechneten kein merklicher Unterschied bestand. Bei der zweiten und dritten Ampicillingabe wurde ebenso nur β und B errechnet, da für α und A außer dem 1-Stundenwert notwendige weitere Werte nicht zur Verfügung standen.

Die biologische Halbwertszeit ergab sich aus

$$HWZ_{\text{biol}} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

$$\text{Aus } A = \frac{k_0(k_e - \beta)(e^{-\alpha t_{\max}} - 1)}{k_e(\alpha - \beta) \cdot FVC} \quad \text{und } \alpha$$

$$\text{bzw. } B = \frac{k_0(\alpha - k_0)(e^{-\beta t_{\max}} - 1)}{k_e(\alpha - \beta) \cdot FVC} \quad \text{und } \beta$$

wurde die Eliminationskonstante k_e und die Geschwindigkeitskonstanten der Distribution:

zentrales zum peripheren Kompartiment : $k_{B,T}$
 peripheres zum zentralen Kompartiment : $k_{T,B}$

nach der Beziehung $\alpha + \beta = k_e + k_{B,T} + k_{T,B}$ errechnet.

Weiterhin das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments AVC und das des peripheren Kompartiments:

$$AVP = \frac{k_{B,T}}{k_{T,B}} \cdot AVC$$

Die totale Clearance ergab sich aus

$$Cl_{tot} = AVC \cdot k_e$$

Die maximale Serumkonzentration ergab sich aus der ersten Gleichung bei

$$t = \frac{4}{60} \text{ Stunden}$$

Die Fläche unter der Kurve (von 0 bis unendlich) ergab sich nach

$$AUC = \frac{k_o \cdot t}{k_e \cdot AVC} = \frac{D_o}{k_e \cdot AVC}$$

als Integral der Gleichungen für den Serumkonzentrationsverlauf während und nach der Infusion.

3. SERUM-KONZENTRATIONEN VON AMPICILLIN

Über die durchschnittliche Serumkonzentration zu verschiedenen Zeitabständen informiert die Tab.: 6; beim statistischen Vergleich der 1-Stundenwerte der Serumkonzentration nach der 1., 2. und 3. Gabe zeigte sich kein signifikanter Unterschied: $\chi^2 = 0,04$;

Die graphische Darstellung sowohl der Serumspiegel für unausgewählte Fälle, als auch für die durchschnittliche Serumkonzentration, zeigt, daß eine Kumulation des Antibiotikums nicht stattfindet (Abb.: 3 und 4).

			mcg/ml	2 SEM
1. Gabe	0,5 Stunden		150,5 $\pm$ 47,1	$\pm$ 27,2
	1 Stunde		94,8 $\pm$ 32,6	$\pm$ 18,8
	2 Stunden		40,0 $\pm$ 16,1	$\pm$ 9,3
	4 Stunden		11,0 $\pm$ 4,2	$\pm$ 2,4
	6 Stunden		3,7 $\pm$ 1,9	$\pm$ 1,1
	8 Stunden		1,8 $\pm$ 1,1	$\pm$ 0,7
2. Gabe	1 Stunde		82,3 $\pm$ 30,7	$\pm$ 17,7
	4 Stunden		8,4 $\pm$ 3,4	$\pm$ 2,0
	8 Stunden		1,1 $\pm$ 0,4	$\pm$ 0,2
3. Gabe	1 Stunde		87,8 $\pm$ 37,0	$\pm$ 21,4
	4 Stunden		8,2 $\pm$ 3,3	$\pm$ 1,9
	8 Stunden		2,0 $\pm$ 3,8	$\pm$ 2,2

Tabelle 6 : Serum Konzentration

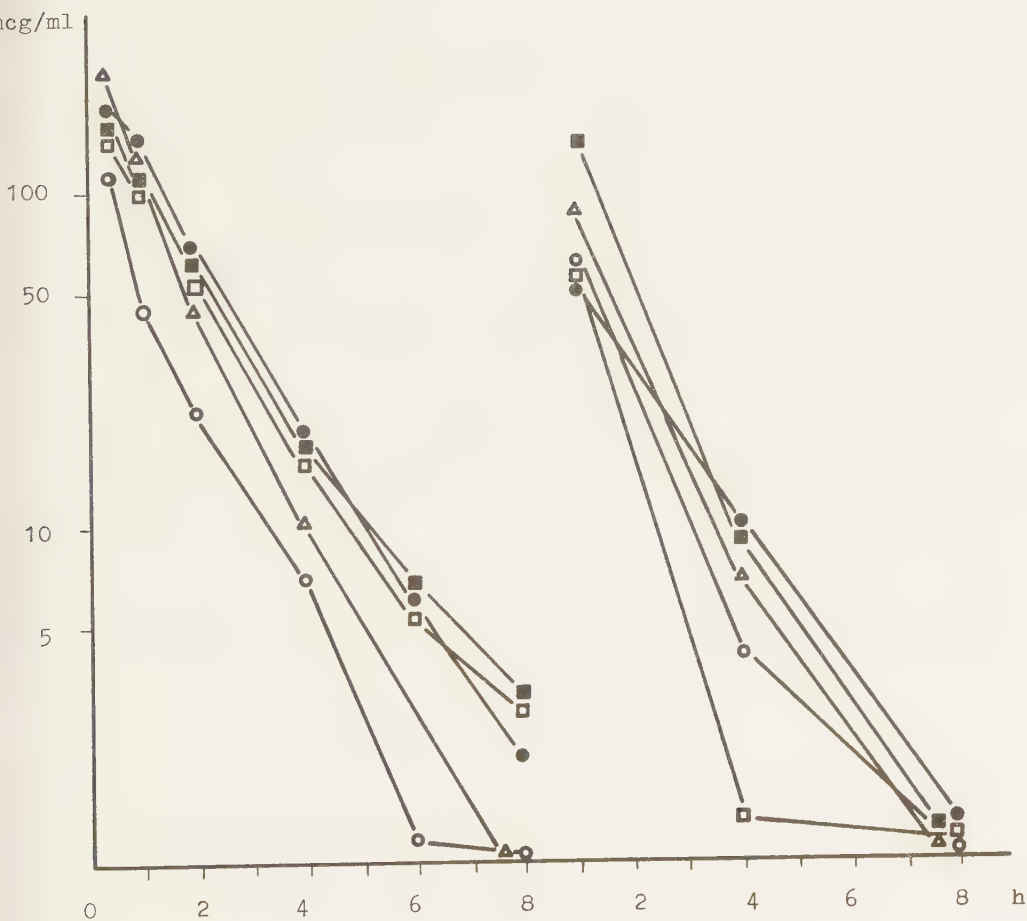


Abb. 3 Serumspiegel für 5 Probanden nach der
1. und 2. Gabe von 5 g Ampicillin

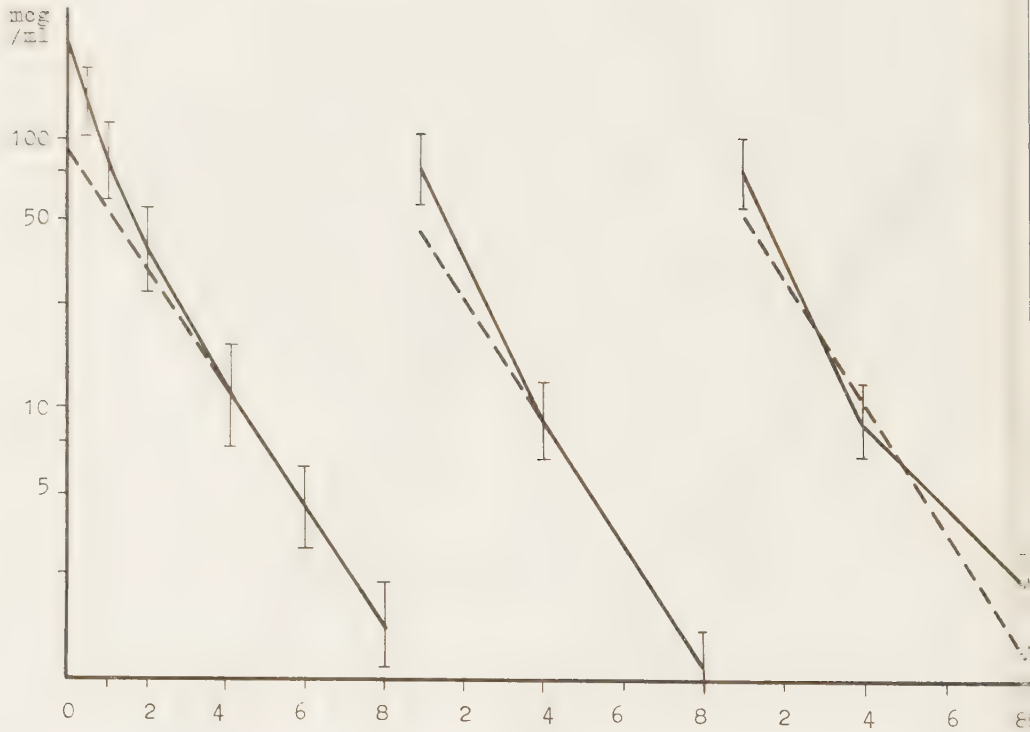


Abb. 4 durchschnittliche Serumkonz. in semilog.
Darstellung in 3 Beobachtungszeiträumen

----- Elimination

———— gemessene Serumspiegel

4. SERUM - HALBWERTSZEIT

Die Serum - HWZ für jeden Probanden zu den 3 verschiedenen Zeitpunkten der Applikation, sowie die durchschnittl. HWZ und deren Streubreite sind in Tab.: 7 dargestellt;

Tab.: 7 zeigt außerdem das Diuresevolumen der Probanden innerhalb der 3 Beobachtungszeiträume; man sieht, daß bei verschiedenen Harnvolumina die biologische HWZ gleich bleibt, d. h. daß kein direkter Zusammenhang zwischen der Menge des ausgeschiedenen Volumens und der Menge des ausgeschiedenen Ampicillins besteht (Abb.: 5).

Der statistische Vergleich der biologischen HWZ nach der 1., 2. und 3. Gabe zeigte keinen signifikanten Unterschied: $x = 1,27$ (Rangvarianzanalyse nach Friedman)

Pat.	biolog. Halbwertzeit			Diurese		
	min.			ml		
	1.Gabe	2.Gabe	3.Gabe	1.Gabe	2.Gabe	3.Gabe
1	72	89	-	6250	6450	7030
2	104	68	70	6045	6200	6200
3	79	88	65	6000	6800	5000
4	57	91	97	5900	6400	6150
5	86	73	82	5900	6155	5100
6	138	81	72	5700	5700	5900
7	83	73	71	5350	6000	5500
8	103	72	69	5300	5550	5800
9	102	86	47	4650	5800	7200
10	58	91	99	4650	6850	5600
11	84	94	85	4400	3300	3950
12	98	96	129	4200	2900	3500
m	89	84	81	5362	5675	5578
s	$\pm 22,4$	$\pm 9,7$	$\pm 21,8$	± 717	± 1270	± 1093

Tabelle 7 : Biologische HWZ (in min.) und Diuresis-
volumen (in ml) in den einzelnen Fällen,
sowie Durchschnittswerten

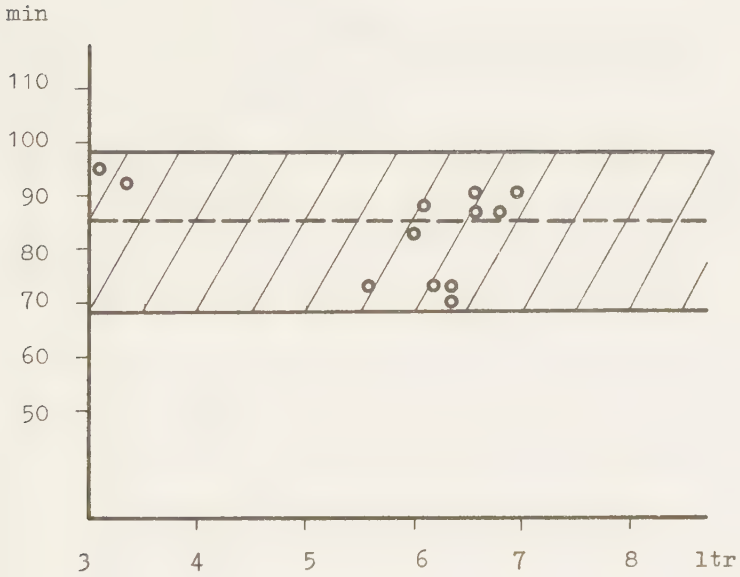


Abb. 5 Halbwertszeit und Diuresevolumen nach der 2. Gabe von 5 g Ampicillin

2. MAXIMALE SERUM-KONZENTRATION 4 MIN. NACH INFUSION

2.1. maximale Serum-Konzentration ($c_{\max}$)

Die bei Infusionsende nach 4 Min. erreichte maximale Serum-Konzentration zeigt Tab.: 8.

Die durchschnittliche maximale Serum-Konzentration ($c_{\max}$) nach der 1. Gabe betrug bei 12 Probanden 250 mg/ml; die Standardabweichung betrug : $S \pm 89$.

Pat.	$\frac{AUC}{h \cdot mg}$ ml	Cl_{tot} ml min	$c_{\max}$ mg/ml
1	284	293	296
2	298	340	353
3	143	684	167
4	393	212	448
5	167	498	198
6	328	294	286
7	417	200	256
8	352	237	249
9	276	353	192
10	308	271	335
11	272	306	191
12	162	615	165
m	278	334	250
S	± 89	± 127	± 89

Tabelle 8 : Flächendifferential,
totale Clearance und
maximale Serunkonzentration

5.2. minimale Serum-Konzentration ($c_{\min}$)

Die minimale Serum-Konzentration am Ende eines Dosierungsintervalls wird als der entscheidende Faktor der therapeutischen Wirkung angegeben.

$c_{\min}$ sollte die MIC (minimum inhibitory conc.) des Infektionserregers nicht unterschreiten.

Tab.: 9 zeigt die durchschnittliche $c_{\min}$ der Probanden am Ende jedes Dosierungsintervalls (8 Std. nach Applikation).

	$c_{\min}$ (mcg/ml)	2 SEM
1. Gabe	1,8 $\pm$ 1,1	$\pm$ 0,7
2. Gabe	1,1 $\pm$ 0,4	$\pm$ 0,2
3. Gabe	2,0 $\pm$ 0,8	$\pm$ 2,2

Tabelle 9 : minimale durchschnittliche Serumkonzentration und Streubreiten

6. TOTALE CLEARANCE, ELIMINATIONSKONSTANTE
UND FLÄCHENINTEGRAL

6.1. totale Clearance (Cl_{tot})

Cl_{tot} gibt an, welche Plasmamenge (in ml) pro Minute von Ampicillin befreit wird und zwar durch Elimination durch die Niere und andere Ausscheidungsorgane, sowie Metabolisierung.

Auch die totale Clearance zeigt keinen statistischen Zusammenhang mit dem Diuresevolumen, d. h. sie ist bei großem und kleinem Volumen gleich verteilt (Tab.: 8).

6.2. Eliminationskonstante (k_e)

Die Eliminationskonstante pro Stunde betrug bei 12 Probanden im Durchschnitt 0,933;

Standardabweichung: $S \pm 0,226$; auch hier besteht kein statistischer Zusammenhang mit dem Diuresevolumen.

6.3. Flächenintegral AUC

Integral der Serumkonzentrationskurve (Abb.: 6); entspricht der zu einem beliebigen Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Menge von Ampicillin (Tab.: 8).

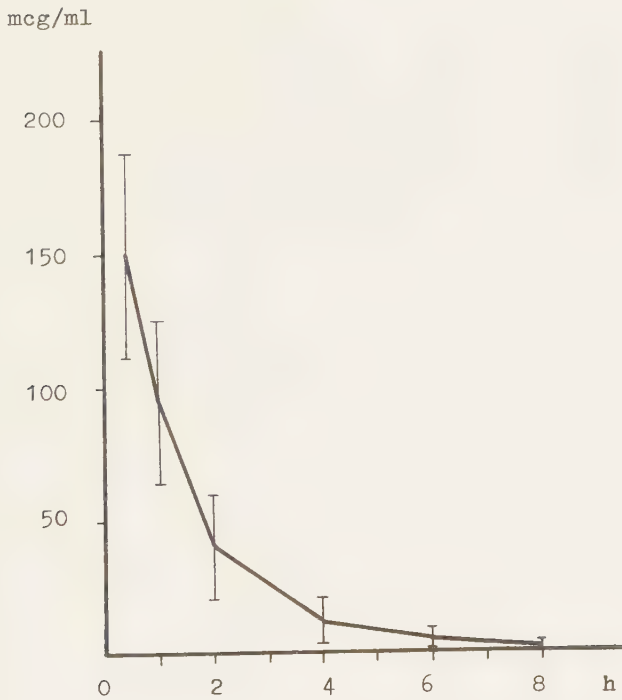


Abb. 6 Serumspiegelkurve von Ampicillin nach Gabe von 5 g; die Fläche unter der Kurve entspricht dem Flächenintegral AUC

7. KONZENTRATION IM URIN

Die Konzentrationen im Urin wurden aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit auf ein statistisches Volumen von 6400 ml/Std. umgerechnet. Über die Urinkonzentration zu verschiedenen Abständen innerhalb der Beobachtungszeiträume gibt Tab.: 1o Auskunft (und über den einfachen und doppelten Fehler des Mittelwerts).

Abb.: 7 zeigt die Urinkonzentration in semilogarithmischer Darstellung.

Der statistische Vergleich der 2-Stundenwerte der Urinkonzentration nach der 1., 2. und 3. Gabe zeigt keinen signifikanten Unterschied : $t = 4,91$

	m	S	2 SEM
1. Gabe 1 Stunde	1012	$\pm$ 362	$\pm$ 218
2 Stunden	481	$\pm$ 257	$\pm$ 155
4 Stunden	238	$\pm$ 160	$\pm$ 106
6 Stunden	76	$\pm$ 68	$\pm$ 39
8 Stunden	26	$\pm$ 19	$\pm$ 11
2. Gabe 2 Stunden	668	$\pm$ 320	$\pm$ 185
4 Stunden	135	$\pm$ 61	$\pm$ 35
6 Stunden	53	$\pm$ 24	$\pm$ 14
8 Stunden	22	$\pm$ 9	$\pm$ 5
3. Gabe 2 Stunden	901	$\pm$ 521	$\pm$ 300
4 Stunden	156	$\pm$ 89	$\pm$ 51
6 Stunden	62	$\pm$ 27	$\pm$ 16
8 Stunden	18	$\pm$ 11	$\pm$ 6

Tabelle 10 : Konzentration im Urin mcg/ml

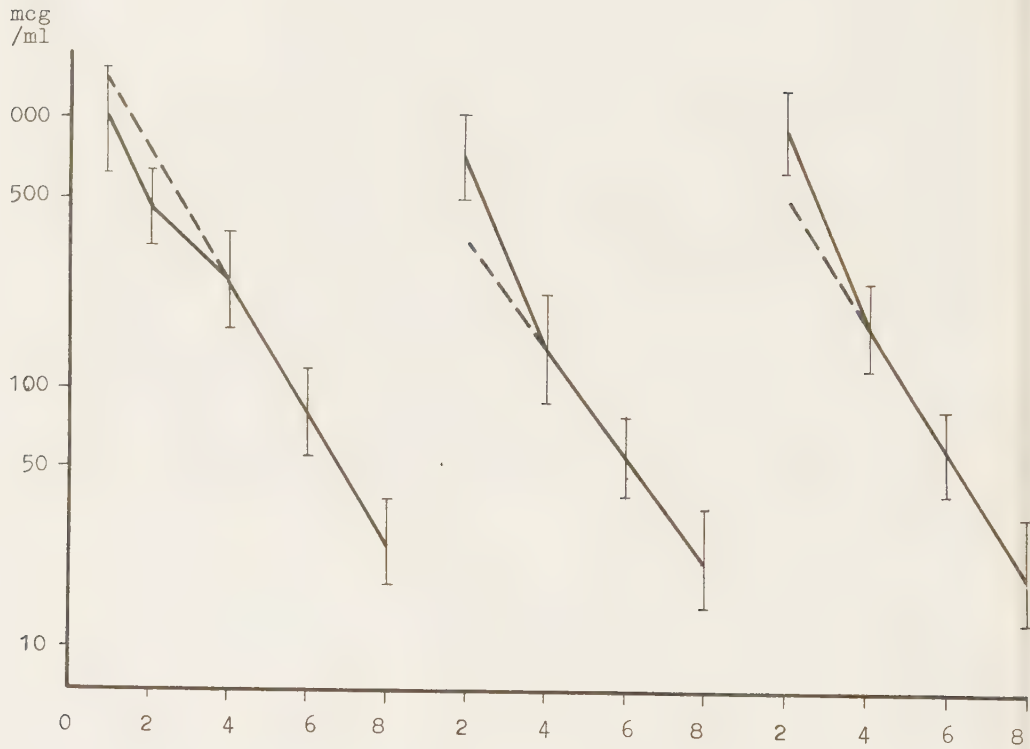


Abb. 7 Urinkonzentration in drei Beobachtungszeiträumen in semilog. Darstellung

8. SERUMKONZENTRATION UND EMPFINDLICHKEIT
VERSCHIEDENER ERREGER

Abb.: 8 gibt Auskunft über die genauere durchschnittliche Serumkonzentration, maximale Serumkonzentration und die Empfindlichkeit verschiedener Erreger.

- 1) Staphylococcus aureus, penicillin-sensibel,
- 2) Streptococcus pyogenes,
- 3) Entrokokken,
- 4) Pneumokokken,
- 5) Streptococcus viridans,
- 6) Meningokokken,
- 7) Haemophilus influence,
- 8) Salmonella typhii,
- 9) Shigella,
- 10) Proteus, vorwiegend mirabilis,
- 11) E. coli,

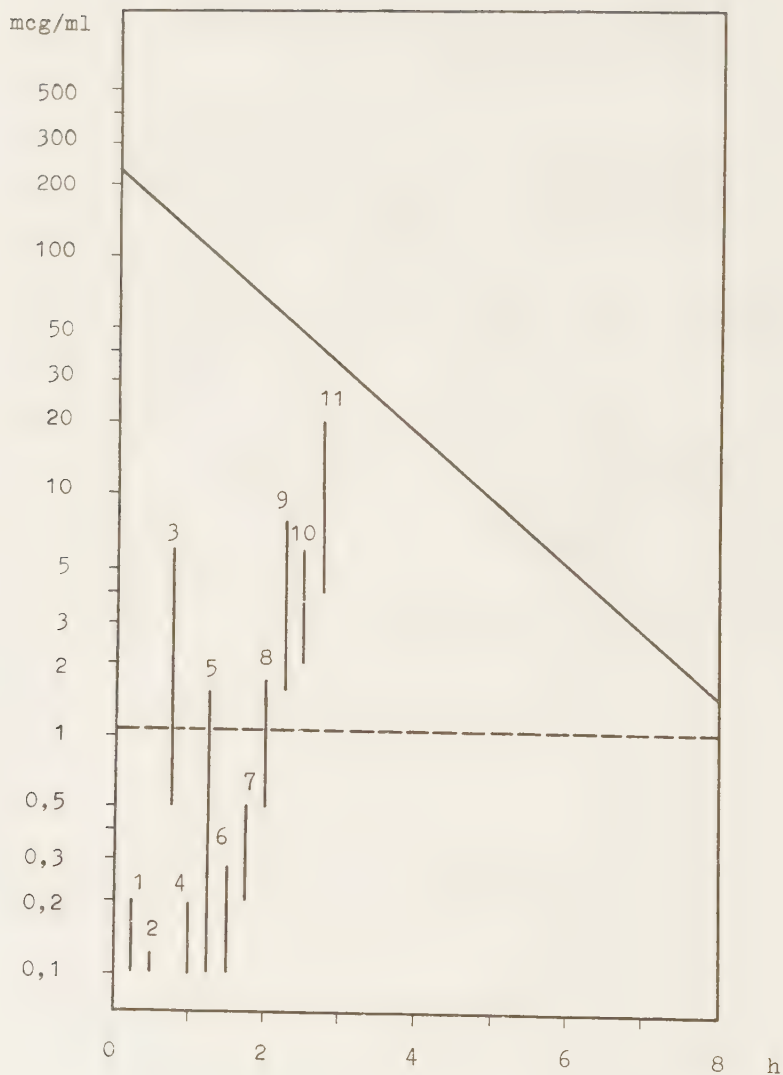


Abb. 8 Serumkonzentration und Empfindlichkeit verschiedener Erreger;
 - - - - - minimale durchschnittliche Serumkonzentration

V. DISKUSSION

Untersuchungen über die Ausscheidungen von Ampicillin liegen in reichem Maße vor. Ein Vergleich der in dieser Untersuchung ermittelten Werte mit den Ergebnissen anderer Autoren, ist jedoch nicht ganz einfach. Die Gründe dafür liegen in der unterschiedlichen Wahl der Antibiotikadosierung und Applikationsart, die in weiten Bereichen variiert wurden. Für Serumspiegel bei Harnvolumen in der Größenordnung dieser Untersuchung, liegen keine vergleichbaren Ergebnisse vor. Auch bei der pharmakokinetischen Analyse ergeben sich Unterschiede bei der Verwendung von 1-Kompartiment bzw. 2-Kompartiment-Modellen. Wie im Abschnitt "Ergebnisse" bereits erwähnt wurde, gestattet das 2-Kompartimentmodell eine bessere Angleichung an den Verlauf der Serumspiegel.

Bei Betrachtung der Serumkonzentrationskurven lassen sich zwei verschiedene Phasen unterscheiden; in unserem Kollektiv fanden wir nach Eintragung der Daten auf semilogarithmischen Papier ausnahmslos einen linearen Abfall, wenn man von den Werten für die erste halbe Stunde absieht (Distributionsphase). Für unsere Zwecke erachten wir es als überflüssig, zu versuchen, den raschen initialen Abfall mittels einer zweiten Exponentialfunktion zu erfassen. Der initiale Kurvenabfall wird nämlich nicht in erster Linie durch die Nierenfunktion beeinflusst, sondern ist von Verteilungsvorgängen im Organismus abhängig (17, REUBI, 1969).

Die Tatsache, daß auch beim Anuriker der Ampicillin-Plasmaspiegel abfällt, ist ein Hinweis darauf, daß eine extrarenale Ausscheidung (Galle) bzw. Metabolisierung

(Leber) stattfindet. Dieser Anteil, der nach verschiedenen Untersuchungen 2 % bis 3 % der verabreichten Dosis beträgt (11, KIENEL, 1976) darf in dieser Studie als konstant betrachtet werden, da kein Proband eine Störung der Leber- bzw. Gallenfunktion aufwies.

Neuere Untersuchungen zeigen ein interessantes Verhalten der Ausscheidung mikrobiologisch aktiver Substanz über die Niere. So wurden von DITPERT und Mitarbeiter nach einer Gabe von 0,25 g Ampicillin 89 % der Dosis im Urin wiedergefunden, nach 0,5 g 80 % (20, STANDIFORD, 1970), nach 2 g 78 % (19, SIPPET, 1974) und nach 5 g nur noch 61 % (7, DITPERT, 1969). Dies würde bedeuten, daß mit zunehmender Dosis der Anteil, der über die Niere in aktiver Form ausgeschieden wird, abnimmt (24, WIRTH, 1976). Bei unserer Untersuchung konnten leider nur Urinkonzentrationen von Ampicillin, nicht Mengen bestimmt werden; der Schluß von der Konzentration auf die Menge der Substanz ist nicht zulässig; eine Annäherung, die durch die Vielzahl der Konzentrationsbestimmungen und durch die genaue Messung der Urinvolumen jedoch möglich ist, scheint oben angeführte Ergebnisse zu bestätigen.

Nach i. V. Gabe von 5 g Ampicillin als Infusion (Infusionsdauer 10 Min.) ergaben sich nach 30 Min. durchschnittliche Konzentrationen von 150 mcg/ml. Die Höhe der erreichten Serumspiegel sind zu jedem Zeitpunkt mit den in der Literatur für normale Ausscheidungsmengen angegebenen, vergleichbar. HEILMEYER gibt 1 Std. nach Infusionsbeginn von 5 g Ampicillin 150 mcg/ml an (23, WALTER, 1975). WIRTH, mißt 98 mcg/ml (24, WIRTH, 1976); VANINI 132 mcg/ml (22, VANINI, 1976); wir bestimmten 94 mcg/ml.

Nach 4 Std. verblieben bei HEILMEYER noch 20 mcg/ml,

bei WIRTH 18 mcg/ml, bei VANINI 11 mcg/ml Ampicillin im Blut; wir bestimmten ebenfalls 11 mcg/ml.

MENZ et al erhielten bei Infusionen mit 2 g Ampicillin und Diuresevolumen von 12 - 15 l/die nach 30 Min. Konzentrationen von 100 mcg/ml; nach 6 Std. waren noch 2,2 mcg/ml nachweisbar (14, MENZ, 1973).

Die Halbwertszeit betrug bei unserer Untersuchung durchschnittlich 84 Min.; HEILMEYER gibt 60 - 120 Min. an; BRASS et al fand 80 Min. (1, BRASS, 1974); WIRTH 52 Min.; MENZ et al 43 Min. Entscheidend erscheint die Tatsache, daß die Halbwertszeit vom Diuresevolumen unabhängig ist, was bereits bei der Darstellung der Ergebnisse beschrieben wurde. Entsprechend enthielt der Urin bei niedrigeren Diuresevolumen höhere Konzentrationen von Ampicillin. Mit dieser Tatsache stimmen die Ergebnisse für die Clearance der Substanz und der Eliminationskonstante überein.

Wir beobachteten in 3 aufeinanderfolgenden Zeiträumen von jeweils 8 Std. Dauer, zu deren Beginn jeweils 5 g Ampicillin infundiert wurden. Wir sahen, daß eine Kumulation des Antibiotikums nicht stattfindet; d. h. zu vergleichbaren Zeitpunkten innerhalb der Dosisintervalle waren die Serumkonzentrationen vergleichbar (Abb.: 4).

Die Serumkonzentrationen von Ampicillin und die Geschwindigkeit der Elimination unter den Bedingungen der forcierten Diurese entsprechen den Verhältnissen bei normalen Harnvolumina. Daraus folgt, daß eine Steigerung der Dosis nicht notwendig ist, da auch bei hohen Ausscheidungsvolumen wirksame Serumspiegel erreicht werden (Abb.: 8).

BRASS et al diskutiert in diesem Zusammenhang eine mögliche Verkleinerung des Extrazellulärvolumens

durch eine überschießende Diurese und damit eine Verringerung des Ampicillin-Verteilungsvolumen, die sich in einer Erhöhung der Serumspiegel manifestiert (1, BRASS, 1974). Durch Messung des zentralen Venendrucks hatten wir die Möglichkeit daß Extrazellulärvolumen zu überwachen; Volumenschwankungen im Sinne einer Volumeneinbuße konnten wir nicht feststellen.

Harnstoff wird vorwiegend glomerulär filtriert, im Gegensatz zu Furosemid; Ampicillin wird vorwiegend tubulär sezerniert (24, WIRTH, 1976). Eine direkte Beeinflussung des Sekretionsmechanismus durch Harnstoff scheint nicht möglich. Daraus würde folgern, daß für Ampicillin ein vom Harnvolumen unabhängiges Sekretionsmaximum besteht; leider war ein Vergleich der ausgeschiedenen Ampicillinmenge mit der Ausscheidungsmenge unter normalen Urinvolumina nicht möglich. Sicher jedoch korreliert die Gesamtexkretion des Antibiotikums nicht vollständig mit dem ausgeschiedenen Volumen.

Wie Brass et al anführen, wäre eine Hemmung der Diffusion des Antibiotikums ins Gewebe oder eine Blockierung des Ampicillinmetabolismus bzw. der biliären Ausscheidung durch Harnstoff denkbar. Eine veränderte renale Ampicillinverteilung und -ausscheidung erscheint ebenfalls möglich.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das klinische Problem einer ausreichenden Antibiotikadosierung unter forcierter Diurese war Thema dieser Arbeit.

Es wird über Serum und Urinspiegel von Ampicillin bei Diuresevolumen von 14 l/die bis 20 l/die berichtet. Diese unterscheiden sich nicht wesentlich von den Verhältnissen bei normalen Ausscheidungsvolumen; d. h. die Elimination des Antibiotikums korreliert nicht im vielleicht zu erwartendem Maße mit der Wasserausscheidung. Verschiedene pharmakokinetische Parameter wurden innerhalb eines 2-Kompartiment-Modells bestimmt, die diese Aussage zulassen. Gründe für das Eliminationsverhalten von Ampicillin unter forcierter Diurese wurden diskutiert.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BRASS, H., WALTHER, O.E., AMORT, H.: Einfluß einer furosemidinduzierten Diuresesteigerung auf die Pharmakokinetik von Ampicillin.
MMW 47, (1974), 2089-2090
2. BUSCHMANN, H. J.: Antibiotikatherapie;
Fragen der Intensivpflege 2, (1971), 76-87
3. CLARMANN, v., M.: Übersicht der häufigsten Vergiftungen und ihre Differentialdiagnostik.
Intensivbehandlung 1, (1977), 1-6
4. CLARMANN, v., M.: Durchführung der forcierten Diurese.
Arbeitsprogramm für die toxikologische Abteilung des Klinikums r. d. Isar (1977)
5. DAUNDERER, M.: Akute Intoxikationen. Hausärztliche und klinische Therapie.
Urban & Schwarzenberg, München, (1974)
6. DEETJEN, P., BOYLAN, J. W., KRAMER, K.:
Niere und Wasserhaushalt;
Urban & Schwarzenberg, Physiologie des Menschen, Band 7, (1973), 44-45
7. DITPERT, L. W., GRIFFEN, W. O., LA PIANCE, J. C., SHAINFELD, F. J., DOLUSIO, J. T.: Antimicrob. Agents Chemother. 42, (1969)

8. GOFFERJE, H.: Infusionstherapie bei akuten exogenen Vergiftungen.
Med. Welt 6, (1977), 273-275
9. HIRSCH, H. A.: Antibiotikaprophylaxe;
Med. Woch. 27, (1976), 1663-1665
10. HÖFFLER, D., STEGEMANN, J., SCHELER, F.: Ampicillin-Spiegel im Serum und Harn bei eingeschränkter Nierenfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 91, (1966), 206-210
11. KIENEL, G.: Vergleich der Pharmakokinetik von Epicillin und Ampicillin.
Drug Res. 5, (1976), 781-789
12. LEVISON, S. P., KAYE, D.: Response of Enterococcal Pyelonephritis to Furosemid - induced Diuresis alone and in Combination with Ampicillin.
J. infect. Dis. 6, (1973), 626-631
13. LOSSE, H., GAST, K. U., WESTERBOERS, : Probleme der antibakteriellen Therapie während Peritoneal- und Hämodialyse.
Med. Welt 1, (1968), 62-67
14. MENZ, H. P., HAASIS, R., OLDERSHAUSEN, v., H. F., SCHICK, K. D., LENGGER, C.: Antibiotikaschutz gewährleistet;
Med. Trib. 8, (1973), 32-33
15. MEYERS, H., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A.: Review of Medical Pharmacology.
Lange, 3rd Ed., (1972), 178-180

16. QUINN, E. C.: Proteinbinding of Semisynthetic Penicillin.
Postgrad. med. J. Suppl. 40, (1964)
17. REUBI, F., VORBURGER, C.: Renale und extrarenale Ausscheidung von Ampicillin.
Pharmacol. Clin. 1, (1969), 192-202
18. ROLLINSON, G. N., STEVENS, S.: Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin "Penbritin".
Brit. med. J. 2, (1961), 191
19. SIPPEL, J.: Pharmakokinetik von Ampicillin und Ciclacillin nach intravenöser Applikation.
Inaugural- Dissertation, Gießen, (1974)
20. STANDIFORD, H. C., JORDAN, M. C., KIRBY, W.:
Infect. Dis. 122, (1970)
21. SUMMA, J. D.: Spezielle Probleme bei Vergiftungen mit Sedativa.
Intensivbehandlung 2, (1977), 45-51
22. VANNINI, E., CURCIO, C., BRUNETTA, F.: Studio farmacocinetico dell' ampicillina dopo perfusione venosa di 5 g.
Pharmacotherapeutica 1, (1976), 202-210
23. WALTER, A. M., HEILMEYER, L.: Antibiotika Fiebel;
Thieme, Stuttgart, (1975), 215-228

24. WIRTH, K., HENGSTMANN, J. H., LANGEBARTELS, F. H.,
TRÄGER, P.: Zur Kinetik von Ampicillin, Oxazillin
und Carbencillin nach intensiver Kurzinfusion beim
Menschen.
Drug Res. 9, 1709-1715

VIII.	<u>TABELLEN / ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	Seite
Tab. 1	Maßnahmen zur Steigerung der Giftelimination	3
Tab. 2	Probandengut	6
Tab. 3	verwendete Giftstoffe, Intoxikationsgrad	7
Tab. 4	Serum- und Urinparameter der unter- suchten Patienten zu Beginn der Therapie	8
Tab. 5	Elektrolytzusammensetzung der Diurese- flüssigkeit	10
Tab. 6	Serumkonzentration	28
Tab. 7	Biologische Halbwertszeit und Diuresevolumen in den einzelnen Fällen sowie Durchschnittswerte	32
Tab. 8	Flächendifferential, totale Clearance und maximale Serum- konzentration	34
Tab. 9	minimale durchschnittliche Serumkonzentration und Streubreiten	35
Tab. 10	Konzentration im Urin	39

	Seite
Abb. 1 Strukturformel von Ampicillin	13
Abb. 2 Ampicillinspiegel nach Gabe von 5 g Ampicillin	15
Abb. 3 Serumspiegel für 5 Probanden nach der 1. und 2. Gabe von 5 g Ampicillin	29
Abb. 4 Durchschnittliche Serumkonzentration in semilogarithmischer Darstellung in 3 Beobachtungszeiträumen	30
Abb. 5 Halbwertszeit und Diuresevolumen nach der 2. Gabe von 5 g Ampicillin	33
Abb. 6 Serumspiegelkurve von Ampicillin nach Gabe von 5 g	37
Abb. 7 Urinkonzentration in drei Be- obachtungszeiträumen in semi- logarithmischer Darstellung	40
Abb. 8 Serumkonzentration und Empfind- lichkeit verschiedener Erreger	41

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor N. Weger für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken.

Weiter bedanke ich mich bei Herrn Priv. Doz. M. von Clarmann (Leiter der toxikolog. Abteilung des Klinikums r. d. Isar) für die Erlaubnis, die Arbeit auf seiner Abteilung durchführen zu können.

Dank gilt vor allem Herrn Dr. M. Daunderer, der zur Fertigstellung dieser Arbeit durch hilfreiche Ratschläge und klärende Diskussionen beitrug.

Herrn Prof. Braveny und seinen Mitarbeiterinnen im mikrobiologischen Labor, besonders Frau Dr. Machka, danke ich für die Durchführung notwendiger mikrobiologischer Untersuchungen.

Den Herren Dres. med. H. Rothaug, C. Büchel, R. Rangoonwala, D. Zaloudek sowie Frau Dirnberger von den Farbwerken Hoechst danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Berechnung und Diskussion der Ergebnisse.

Bei meiner Schwester Frl. G. Schroth bedanke ich mich für ihre engagierte Mitarbeit.

LEBENS LAUF

Norbert Schroth, geboren am 12. Juli 1952 in Mannheim

Eltern: Norbert Schroth, Sendetechniker, RFE
und Rosemarie Schroth, geb. Mühlbauer

Geschwister: Alexander und Gabriele Schroth

Schul Ausbildung:

1958 - 1962	Grundschule in Holzkirchen
1962 - 1971	Gymnasium Bad-Tölz, math.- naturwissenschaftl. Zweig
1971	Abitur
1971 - 1973	ziviler Ersatzdienst im Krankenhaus Miesbach

Hochschulstudium:

1973 - 1975	Studium der Medizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
März 1975	Ärztliche Vorprüfung
1975 - 1979	Studium der Medizin an der Techni- schen Universität München
März 1976	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1978	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1979	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 1979	Approbation als Arzt

Seit September 1979 Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus
Miesbach

